

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/26688 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 47/06, 9/00, A61N 1/30

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/02244

(22) 国際出願日: 2000 年 4 月 6 日 (06.04.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平 11/293240  
1999 年 10 月 15 日 (15.10.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ポーラ化成工業株式会社 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC.) [JP/JP]; 〒420-0914 静岡県静岡市弥生町6番48号 Shizuoka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 徳留嘉寛 (TOKU-DOME, Yoshihiro) [JP/JP]. 大和久光治 (OWAKU, Koji) [JP/JP]. 後藤健一 (GOTO, Kenichi) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 杉林堅次 (SUGIBAYASHI, Kenji) [JP/JP]; 〒350-1100 埼玉県川越市新宿町1-14-46 Saitama (JP).

(74) 代理人: 遠山 勉, 外 (TOYAMA, Tsutomu et al.); 〒103-0004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 ヨコヤマビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

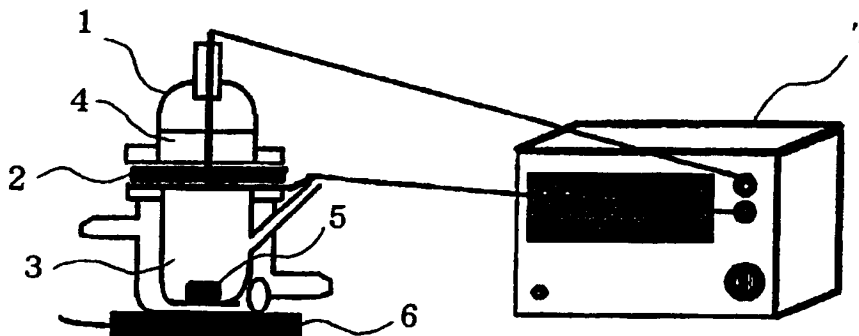
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PERCUTANEOUS ABSORPTION PROMOTERS FOR ELECTROPORATION

(54) 発明の名称: エレクトロポレーション用の経皮吸収促進剤



(57) Abstract: Percutaneous absorption promoters for electroporation comprising monoterpenes and being useful in elevating the percutaneous absorbability of drugs, etc. By adding these percutaneous absorption promoters to compositions for electroporation, the percutaneous absorbability of drugs can be elevated.

/ 続葉有 /



---

(57) 要約:

本発明は、薬物などの経皮吸収性を高めるのに有用な、モノテルペンからなるエレクトロポーレーション用の経皮吸収促進剤である。エレクトロポーレーション用の組成物に該経皮吸収促進剤を含有させることにより、薬物の経皮吸収性をより高めることができる。

## 明細書

### エレクトロポレーション用の経皮吸収促進剤

#### 技術分野

本発明は、エレクトロポレーションによる薬剤投与効率を更に高めるのに好適な、エレクトロポレーション用の経皮吸収促進剤及びそれを含有するエレクトロポレーション用の組成物に関する。本発明は医薬分野で有用である。

#### 従来技術

経皮吸収経路は、注射などに比して苦痛が少なく、しかも経口投与に比して投与忘れなどが少ないため、薬物の投与経路として有望視されているものの、皮膚が本来的に持っている防御機能に阻まれてなかなか経皮吸収させることに大きな困難が伴っており、ドラッグデリバリー手段としては未だ確立されていないのが現状であった。かかる現状の課題を打破するために考案された方法の1つとして、電圧をかけ皮膚構造にポアを作り、かかるポアを通して薬物を移送させる、いわゆるエレクトロポレーションが例示できる。この様なエレクトロポレーションにおいては、薬物の挙動は通常の投与と異なることが最近明らかになりつつあり、この様なエレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物の開発が望まれていた。又、この様なエレクトロポレーション下で薬物の経皮吸収を促進する作用を有する経皮吸収促進剤の開発も望まれていたが、得られていないのが現状であった。

一方、メントールなどのモノテルペン類は、皮膚外用剤の分野に於いては、汎用原料として使用されているが、エレクトロポレーションで使用されたこともないし、従って、このものがエレクトロポレーションにおいて、優れた経皮吸収促進作用を有することも全く知られていなかった。

#### 発明の開示

本発明は、上記の様な状況下為されたものであり、エレクトロポーレーションにおける経皮吸収促進剤及びそれを含有するエレクトロポーレーション用の経皮吸収用の組成物を提供することを課題とする。

本発明者らは、この様な状況に鑑みて、経皮吸収作用に優れるエレクトロポーレーション用の組成物を求めて鋭意研究努力を重ねた結果、メントールなどのモノテルペン類が、エレクトロポーレーション下優れた経皮吸収促進作用を発揮することを見出し、これをエレクトロポーレーション用の組成物に含有させることにより、経皮吸収促進作用に優れるエレクトロポーレーション用の組成物が得られることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、モノテルペンからなるエレクトロポーレーション用の経皮吸収促進剤とそれを含有するエレクトロポーレーション用の組成物を提供するものである。

#### (1) 本発明のエレクトロポーレーション用の経皮吸収促進剤

本発明のエレクトロポーレーション用の経皮吸収促進剤は、モノテルペンからなる。モノテルペンとしては、例えば、メントールとその光学異性体類、メントン、チモール、ゲラニオール、ピネン、シトラール、シトロネラルなどが好ましく例示でき、これらの中でもメントールが好ましく、 $\gamma$ -メントールが更に好ましい。これは、メントール類、取り分け $\gamma$ -メントールがモノテルペン類の中でも特にエレクトロポーレーションに於ける経皮吸収促進作用に優れるからである。これらモノテルペンの一部には、通常の電界をかけない経皮投与において経皮吸収促進作用を発現するものも存在するが、この様な場合に於いては、モノテルペンが存在しない場合に対して数倍の経皮吸収促進作用しか示さないが、本発明のエレクトロポーレーション下におけるモノテルペン類の経皮吸収促進作用は、電界もかけず、モノテルペン類を加えなかった場合に比して数十倍から数百倍であり、従来知られている経皮吸収促進作用からとうてい予測できない程度の経皮吸収促進効果を発揮する。本発明のエレクトロポーレーション用の組成物に於ける、本発明の経皮吸収促進剤であるモノテルペン類の好ましい含有量は、0.1～10重量%であり、更に好ましくは0.5～5重量%である。これは、モノテルペン類が多すぎると、刺激を発現する場合があり、少なすぎると経皮吸収促進効果が得られない場合があるからである。

## (2) 本発明の電ロポレーシヨンの組成物

本発明の電ロポレーシヨンの組成物は、上記電ロポレーシヨンの経皮吸収促進剤を含有することを特徴とする。本発明の電ロポレーシヨンの組成物は、上記必須成分であるモノテルベン類（本発明の経皮吸収促進剤）以外に、通常電ロポレーシヨンの組成物で使用する製剤化のための任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を好ましく例示できる。又、この様な電ロポレーシヨンの経皮投与させる薬剤としては、通常医薬品として使用されているものであれば特段の限定を受けずに適用できるが、例えば、コデイン、モルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシコドン、ペチジン、塩酸ブフェノルフィン、ペンタゾシン、塩酸トラマドール等の鎮痛解熱消炎剤、インスリン、カルシトニン、エルカトニン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、副甲状腺ホルモン（PTH）、セレクチン、オキシトシン、アンジオテンシン、 $\beta$ -エンドルフィン、バソプレシン、グルカゴン、ソマトスタチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、エンケファリン、ニューロテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、成長ホルモン、ブラジキニン、サブスタンスP、ダイノルフィン、甲状腺刺激ホルモン、（TSH）、プロラクチン、G-CSF、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）、デスモプレシン、ソマトメジン、メラノサイト刺激ホルモン（MSH）、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、エンドセリン、チロトロピン放出ホルモン（TRH）等の蛋白系薬物、インターロイキン、インターフェロン類、抗血小板薬、血管拡張薬、抗動

脈硬化薬であるアルガトロバン、塩酸サルボグレラート、ベラプロストナロリウム、リマプロストアルファデクス、シロシタゾールなどが好ましく例示できる。これらは、必要量を経時的に投与する必要がある、それが経皮投与の特性と合致するからである。本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、上記の必須成分、好ましい成分、任意成分及び有効成分を常法に従って処理して、有効成分の物性等に適合させた、溶液剤形、乳化剤形、半固形剤形、固形剤形などの剤形に加工し、エレクトロポレーションに用いる。すなわち、本発明の組成物を用いて、エレクトロポレーションにより、有効成分の薬剤を経皮投与させることができる。エレクトロポレーションに際しては、エレクトロポレーション用のデバイスと共に用いる。前記剤形のうち、好ましい剤形としては、水性剤形が例示でき、水性溶液剤形や水性ゲル剤形や乳化剤形などが特に好ましく例示できる。

### (3) 本発明の皮膚外用医薬投薬ユニット

本発明の皮膚外用医薬投薬ユニットは、上記本発明のエレクトロポレーション用の組成物とエレクトロポレーション用のデバイスとを組み合わせる。エレクトロポレーション用のデバイスとしては、通常この様な使用に用いられる物であれば特段の限定は受けず、例えば、特表平11-507341号、特表平11-505445号、特表平10-502827号、特表平11-503349号、特表平08-511680号、特表平03-502416号などに記載のデバイスを用いればよい。又、この様なエレクトロポレーション用のデバイスとして市販されているものとしては、BTX社製のECM-600やBIO-RAD社製のGENE PULSER等の装置が存在し、これらを使用することも可能である。エレクトロポレーションの条件としては、電圧を300V程度に、コンデンサー容量を25 $\mu$ F程度に設定し、30秒程度の通電を行うのが好ましい。

### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1で用いたエレクトロポレーションの装置を示す図である。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

#### <実施例 1>

次の表 1 に示す処方に従って、本発明の電ロポーレーション用の組成物を作製した。モデル標識薬物としては、カルセインナトリウム 1 mM を用いた。これらを攪拌可溶化し本発明の電ロポーレーション用の組成物（液剤）とした。このものについて、フランツセルを用いた経皮透過性試験により、その経皮吸収促進作用を測定した。即ち、フランツセル 1 にはヘアレスラットの腹部より採取し、皮下脂肪を取り除いた皮膚標本 2 を、角層をドナーサイドに向けて、隔壁として装着し、レシーバーサイドには生理食塩水 3 を満たし、ドナーサイドには上記本発明の電ロポーレーション用組成物 4 を 3 mL 充填した。レシーバーサイドはスターヘッド型攪拌子 5 を用いて、スターラー 6 で 1 2 0 0 r p m で攪拌した。経時的に 0 . 3 mL を採取し、同量の生理食塩水を加え、経皮透過性を調べた。カルセインナトリウム量は、蛍光光度計により測定した。対照としてはカルセインナトリウムの 1 mM 生理食塩水溶液を用いた。又、電ロポーレーションの条件は、パルス電圧発生装置 7 として、B I O - R A D 社製の G E N E P U L S E R を用い、3 0 0 V でコンデンサー容量 2 5  $\mu$  F にし、6 0 分の内の最初の 5 分に、1 パルス（0 . 5 分間）をかけ、残りの 5 5 分は電圧をオフした。結果を 6 時間の累積透過量（n m o l / c m <sup>2</sup>）として表 1 に示す。これより、本発明の電ロポーレーション用の組成物は、優れた経皮吸収促進効果を有することがわかる。これを電ロポーレーション無しの場合と比較すると、この様な効果は電ロポーレーション（E P）との併用による相乗的効果であることも明白である。更に、このモノテルペンを加えた効果は通常電界をかけない場合に於ける種々の経皮吸収促進剤の経皮吸収促進効果の何れに比しても大きいものであることがわかる。尚、この装置については、図 1 に示す。

表 1

成分	対照例	実施例 1
生理食塩水	5 0 重量部	4 7 重量部
カルセインナトリウム	( 1 mM ; 最終濃度 )	( 1 mM ; 最終濃度 )
プロピレングリコール	5 0 重量部	5 0 重量部
1-メントール		3 重量部
6 時間経皮累積透過量		
電界あり	0 . 4 7	2 8 . 3 4
電界無し	2 4 5 . 0 4	8 0 0 . 8 5

## &lt;実施例 2&gt;

下記に示す処方に従って、本発明の電ロポレーション用の組成物を作製した。  
即ち、処方成分を攪拌可溶化し、電ロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9 重量部
塩酸ブフェノルフィン	1 重量部
プロピレングリコール	2 8 重量部
1-メントール	2 重量部

## &lt;実施例 3&gt;

下記に示す処方に従って、本発明の電ロポレーション用の組成物を作製した。  
即ち、処方成分を攪拌可溶化し、電ロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9 重量部
塩酸ブフェノルフィン	1 重量部
プロピレングリコール	2 8 重量部
ゲラニオール	2 重量部

## &lt;実施例 4&gt;

下記に示す処方に従って、本発明の電ロポレーション用の組成物を作製した。



即ち、処方成分を攪拌可溶化し、エレクトロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9	重量部
塩酸ブフェノルフィン	1	重量部
プロピレングリコール	2 8	重量部
シトラール	2	重量部

#### <実施例 5>

下記に示す処方に従って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。

即ち、処方成分を攪拌可溶化し、エレクトロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9	重量部
塩酸ブフェノルフィン	1	重量部
グリセリン	2 8	重量部
1-メントール	2	重量部

#### <実施例 6>

下記に示す処方に従って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。

即ち、処方成分を攪拌可溶化し、エレクトロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9	重量部
塩酸ブフェノルフィン	1	重量部
ジプロピレングリコール	2 8	重量部
1-メントール	2	重量部

#### <実施例 7>

下記に示す処方に従って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。

即ち、処方成分を攪拌可溶化し、エレクトロポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水	6 9	重量部
インスリン	1	重量部
プロピレングリコール	2 8	重量部

1-メントール

2 重量部

## &lt;実施例 8&gt;

下記に示す処方に従って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。即ち、処方成分イを攪拌、分散・可溶化し、ロを加え中和してエレクトロポレーション用の組成物（ゲル）を得た。

イ

生理食塩水	48	重量部
カルボキシビニルポリマー	0.6	重量部
塩酸ブフェノルフィン	1	重量部
プロピレングリコール	30	重量部
1-メントール	1	重量部

ロ

生理食塩水	19	重量部
水酸化カリウム	0.4	重量部

産業上の利用可能性

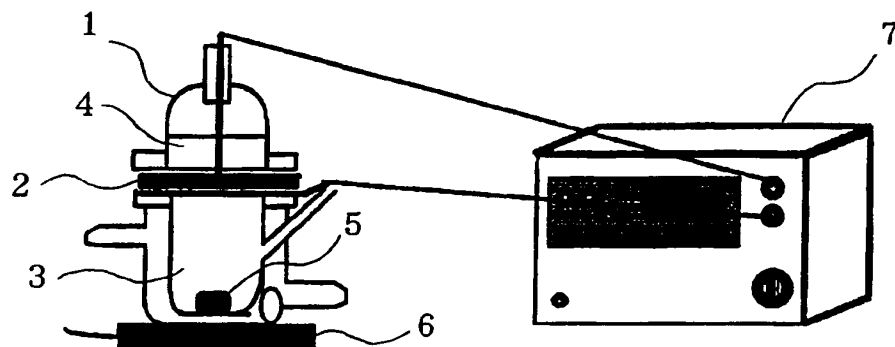
本発明によれば、エレクトロポレーションにおける経皮吸収促進剤及びそれを含有するエレクトロポレーション用の経皮吸収用の組成物を提供することができ、医薬分野で有用である。

## 請求の範囲

1. モノテルペンからなるエレクトロポレーション用の経皮吸収促進剤。
2. モノテルペンがメントールであることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮吸収促進剤。
3. 請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収促進剤を含有することを特徴とする、エレクトロポレーション用の組成物。
4. 請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収促進剤の含有量が、0.1～5重量%であることを特徴とする、請求項 3 に記載のエレクトロポレーション用の組成物。
5. モノテルペンを含有することを特徴とする、エレクトロポレーション用の組成物。
6. モノテルペンがメントールであることを特徴とする、請求項 5 に記載のエレクトロポレーション用の組成物。
7. 請求項 3～6 何れか 1 項に記載のエレクトロポレーション用の組成物とエレクトロポレーション用のデバイスとを組み合わせる、皮膚外用医薬投薬ユニット。

図面

図 1



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/06, 9/00, A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/06, 9/00, A61N1/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 89/06555, A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY), 27 July, 1989 (27.07.89), Full text & JP, 3-502416, A	1-7
A	JP, 9-255561, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 30 September, 1997 (30.09.97), Full text (Family: none)	1-7
A	WO, 96/33771, A2 (ALZA CORPORATION), 31 October, 1996 (31.10.96), Full text & JP, 11-504229, A & US, 5990179, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
21 June, 2000 (21.06.00)

Date of mailing of the international search report  
04 July, 2000 (04.07.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>7</sup> A61K47/06, 9/00, A61N1/30

B. 調査を行った分野  
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>7</sup> A61K47/06, 9/00, A61N1/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 89/06555, A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 27. 7月. 1989 (27. 07. 89) 全文 & JP, 3-502416, A	1-7
A	JP, 9-255561, A (久光製薬株式会社) 30. 9. 1997 (30. 09. 97) 全文 (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
21. 06. 00

国際調査報告の発送日  
04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
森井 隆信

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/33771, A2 (ALZA CORPORATION) 31. 10月. 1996 (31. 10. 96) 全文 & JP, 11-504229, A & US, 5990179, A	1-7